

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE

Garabajiu Maria - doctorand

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Caracteristicile clinico-evolutive ale lupusului eritematos sistemic au suport pentru stabilirea diagnosticului chiar în primii ani de boală. Lupusul precoce are particularitățile sale de evoluție: maladia este mai activă, pacienții tind să diminueze starea lor generală, dar și complicațiile bolii sunt mai puține. Rezultatele obținute ne-ar permite un management eficient precoce la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, precoce, evoluție.

Summary. Clinical and evolutive features of early systemic lupus erythematosus.

Clinical and evolutive features of systemic lupus erythematosus have support for diagnosis even in the early years of the disease. Early lupus has its particularities of evolution: disease is more active, patients tend to diminish their general condition, but the complications of the disease are fewer. The obtained results would allow efficient management early in these patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, early, evolution.

Резюме. Клинико-эволюционные особенности ранней системной красной волчанки.

Клинико-эволюционные особенности системной красной волчанки являются опорой в установлении диагноза даже в первые годы болезни. Ранняя волчанка имеет свои особенности эволюции: болезнь более активна, пациенты склонны недооценивать их общее состояние, но осложнений заболевания меньше. Полученные результаты могут способствовать эффективному менеджменту этих пациентов на ранних этапах.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ранняя, эволюция

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imuno-reglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Afectează oamenii de diferită vârstă, rasă, origine, sex, cu predilecție la femeile de vârstă fertilă, în 83-97% cazuri. Vârsta medie de debut a lupusului variază între 25.7-34.5 ani [1]. Lupusul este maladie cu afectare multiorganica, diagnosticul fiind bazat pe tabloul clinic și susținut de profilul imunologic. Manifestările care se sesizează în timpul instalării și evoluției LES sunt diverse. În ultimele decade, prin dezvoltarea strategiilor de diagnostic și tratament, supraviețuirea pacienților cu LES s-a îmbunătățit semnificativ. Povara maladii este determinată de severitatea procesului autoimun și afectarea organica cauzată de maladia însoși, comorbidități-

le asociate sau tratamentul administrat. Principiile de tratament treat-to-target promovate în ultimii ani au drept scop diminuarea activității maladii până la obținerea remisiiei, dar și prevenirea complicațiilor maladii, astfel menținând calitatea vieții pacienților. În literatura contemporană, unele cercetări sugerează că diagnosticul și tratamentul precoce pot fi asociate cu rate mai mici de exacerbari, utilizarea mai eficientă a resurselor de asistență medicală, precum și costuri mai mici. Conform datelor de literatura recentă, maladia precoce este denumită cea, de la debutul ei până la 2 ani, [BA. Pons Estel, GLADEL cohort, M. Urowitz, SLICC inception cohort] în studii mai vechi, aceasta perioada a fost considerată până la 5 ani [G. Alarcon, LUMINA cohort]. Astfel lupusul instalat până la 2 ani este definit ca lupus precoce [2,3,4].

Studiul propus are scop de a evalua pacienții cu

lupus precoce comparativ cu LES tardiv, prin aprecierea semnelor socio-demografice și clinice la etapa timpurie a bolii.

Material și metode

Am dezvoltat un studiul descriptiv, transversal, efectuat pe un eșantion de pacienți cu diagnosticul de lupus eritematos sistemic veridic. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți adulți, care au întrunit criteriile de clasificare SLICC, 2012 și care și-au exprimat acordul informat de a participa în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții cu alte patologii autoimune.

Studiul s-a desfășurat la Departamentul Medicină Internă, Catedra Medicină Internă-Semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, secția IV, în perioada ianuarie 2016 – ianuarie 2018.

Pacienții au fost examinați prin cercetări generale și speciale. Cercetările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard și cercetări paraclinice așa ca analiza generală a sângelui și urinei, marcheri imunologici - anticorpii antinucleari ANA, anti-ADN dublu catenar, fracțiile complementului C3 și C4. Cercetările speciale au inclus aplicarea instrumentelor clinice moderne pentru aprecierea activității bolii (Indicele Activității LES, SLEDAI-2K și Măsurarea Activității Lupusului Sistemic, SLAM), evaluarea globală a maladiei de către pacient și medic (Patient Global Assessment - PGA și Physician Global Assessment - PhGA). Lezarea organică ireversibilă a fost apreciată prin SLICC/ACR Indexul Lezării, (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ American College of Rheumatology Damage Index) [5]. Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată

prin utilizarea programelor Microsoft Excel și MedCalc. Avizul comitetului de etica a fost obținut la ședința Comitetului de Etica a USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 67 din 16.06.2016.

Rezultate

În cercetare au fost incluși 86 pacienți consecutivi cu lupus eritematos sistemic, care au fost divizați în două loturi de studiu. Lotul 1- L_1 a inclus 34 de pacienți cu lupus precoce – durata maladiei până la doi ani, lotul 2 - L_2 - 52 de pacienți cu lupus tardiv. Am analizat comparativ ambele loturi pentru a evidenția caracteristicile clinico-staturale a acestor pacienți (tab.1)

Analiza datelor din tabel relevă repartizarea omogenă a pacienților ca distribuție pe criterii, cu predominarea sexului feminin. Conform mediului de reședință s-a evidențiat predominarea locuitorilor mediului urban în L_2 . Concomitent am apreciat prezența dizabilității în loturile de studiu, numărul lor cu dizabilitate a predominat în lotul doi – 86.6% ($p < 0.05$). Am urmărit instalarea dizabilității la pacienții cu lupus până la 12 luni de boală și s-a constatat la 28(32.6%) pacienți, 13-24 luni - 13(15.1%), 25-60 luni – 8(9.3%), după 61 luni – 8 (9.3%) pe când 29(33.7%) nu au avut semne de dizabilitate (fig. 1). Din datele înscrise în figură 1 este evident, că dizabilitate în primii ani de boală au obținut circa jumătate din pacienți incluși în studiu.

Activitatea maladiei pacienților din studiu a fost apreciată prin indicii SLAM și SLEDAI-2K. Analiza marcherilor imunologici a relevat că cel mai frecvent criteriu a fost anti-ADN dublu catenar în ambele grupe (88.2% și 96.1%), urmat de ANA (75.0 și 79.0%), titlurile scăzute ale fracțiilor complementului C3 și C4 fiind în 61.0% și 29.4% pentru L_1 versus 39.2% și 27.4% pentru L_2 . Constatăm că atât în stadiile pre-

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților din loturile L_1 și L_2

Parametrii evaluați	L_1 (Nr=34)	L_2 (Nr=52)	p
Sex (Nr, %), Femei	33 (97.1)	50 (96.2)	
Bărbați	1 (2.9)	2 (3.8)	
Mediul de trai(Nr, %), Rural	17 (50.0)	22 (42.3)	
Urban	17 (50.0)	30 (57.7)	
Vârsta medie ($M \pm SD$, ani)	39.02 \pm 14.79	44.76 \pm 11.99	>0.05
Vârsta medie la debutul bolii ($M \pm SD$, ani)	37.94 \pm 14.66	31.14 \pm 11.79	<0.05
T-T0 timpul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului, ($M \pm SD$, luni)	11.75 \pm 14.20	8.67 \pm 10.98	>0.05
Durata bolii ($M \pm SD$, luni)	11.83 \pm 8.64	161.46 \pm 90.61	<0.001
Numărul cumulativ de criterii SLICC	7.29 \pm 2.11	7.88 \pm 1.81	>0.05

cocle ale LES, cât perioada de stare a bolii, prezența anti-AND și ANA a fost ondulantă, asociată cu limfopenie.

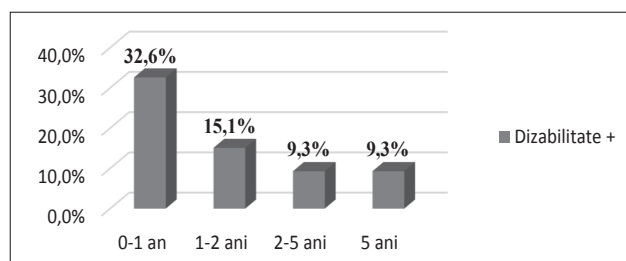


Fig. 1. Frecvența acordării dizabilității în dependență de durata maladiei

Am continuat cercetare prin evaluarea pacienților prin instrumente clinice validate în reumatologie. Analiza instrumentelor clinice aplicate pentru aprecierea stării generale a pacientului, activității maladiei și lezării organice este prezentată în tab. 2.

Datele din tabel relevă că activitatea maladiei apreciată prin SLEDAI este semnificativ mai mare în grupul pacienților cu boala precoce ($p < 0.05$). Aprecierea stării globale de către pacient, dar și medic a fost mai accentuată la pacienții cu durata mai mare a maladiei. De notat că PGA și PhGA au corelație puternică, statistic semnificativă în ambele loturi (L_1 : $r = 0.861$, $p < 0.0001$, L_2 : $r = 0.776$, $p < 0.0001$). În continuarea ideii am fost interesați să analizăm legătura dintre indicii activității maladiei SLAM și SLEDAI, care a notat o corelație strânsă statistic semnificativă în ambele loturi de studiu (L_1 : $r = 0.768$, $p < 0.0001$, L_2 : $r = 0.734$, $p < 0.0001$). Compararea indicilor PGA și PhGA cu indicii activității maladiei au evidențiat corelarea moderată a indicelui SLAM cu PGA (L_1 : $r = 0.484$, $p = 0.003$, L_2 : $r = 0.396$, $p = 0.003$) și PhGA (L_1 : $r = 0.529$, $p = 0.001$, L_2 : $r = 0.593$, $p < 0.0001$) statistic semnificativă în ambele loturi. De menționat că, SLEDAI a corelat numai cu PhGA în ambele loturi.

Am considerat oportun evaluarea activității maladiei la diferite etape ale evoluției bolii. Am comparat rezultatele indicilor SLAM și SLEDAI în grupele 0-24 luni, 25-60, 61-121 și peste 121 luni (puncte).

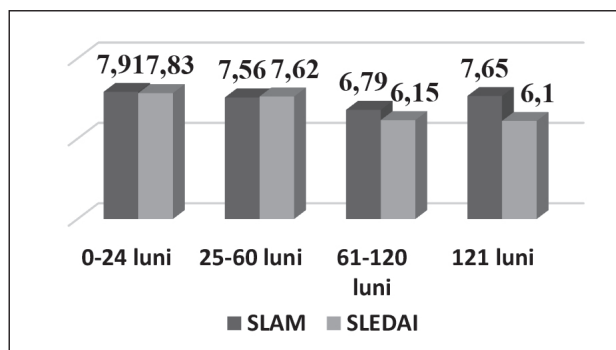


Fig. 2. Activitatea medie a LES în dependență de durata maladiei.

Din figură desprindem că activitatea maladiei are tendința spre scădere cu timpul, cea mai înaltă activitatea bolii fiind în anul 1 și 2 de boală, conform SLEDAI, iar indicii SLAM nu demonstrează diferențe semnificative.

În cele ce urmează am analizat corelația între indicii lezării organice ireversibile, apreciată, conform definiției, după 6 luni de la debutul bolii, la pacienții din ambele loturi. Lotul 1 a fost caracterizat prin indicii lezării jos, reprezentat de numai 0-1 puncte, la numai 9 (23,5%) pacienți. Pacienții, 29 (54,7%), din lotul cu durata maladiei peste 2 ani, au avut indicii lezării organice mai mare, până la 5 puncte. Compararea PGA și PhGA cu SLICC/ACR IL în ambele loturi a arătat corelația moderată statistic semnificativă a indicelui lezării organice cu PhGA ($r = 0.429$, $p = 0.001$) în L_2 .

Discuții

LES este o boală a țesutului conjunctiv cu afectarea mai multor sisteme și organe și cu impact asupra vieții pacienților. Manifestările bolii la debutul ei și în primii ani de dezvoltare sunt relevante pentru stabilirea diagnosticului și începerea tratamentului optimal, ce poate influența evoluția ulterioară a bolii.

Prezentul studiu a evaluat caracteristicile complexe ale bolii în primii ani de boală și manifestările ulterioare. Caracteristica generală a bolii este si-

Tabelul 2.

Caracteristicile clinice ale bolii la pacienții din L_1 și L_2

Parametrii evaluați	L_1 (Nr=34)	L_2 (Nr=52)	p
SLEDAI-2K(M±SD, puncte)	7.83±4.01	5.71±4.24	<0.05
SLAM (M±SD, puncte)	7.91±4.4	7.46±4.13	>0.05
PGA (M±SD, puncte)	45.88±19.18	48,3±23,78	>0.05
PhGA (M±SD, puncte)	47.55±19.33	48.71±19.45	>0.05
SLICC/ACR (M±SD, mm)	0.26±0.44	1.21±1.41	<0.001

milară a celei prezentate în literatura de specialitate pentru populația europeană, de rasă albă [1,3,6]. Ambele loturi studiate au fost omogene pe criterii, etnie fiind caucazieni, distribuție gender a evidențiat predominarea femeilor în ambele loturi de studiu. Predominarea vârstei la debut între 30 și 40 ani este aceeași cu datele prezentate în literatura [1].

O altă latură a studiului a fost aprecierea activității maladiei la pacienții noștri în diferite etape ale bolii. Datele obținute arată că, activitatea maladiei la pacienții cu lupus precoce a fost semnificativ mai înaltă ($p < 0.05$), ce poate fi explicat prin debutul maladiei cu semne ce respectă criteriile bolii. Compararea parametrilor din datele instrumentelor clinice (SLEDAI, SLAM-2K, PGA, PhGA) în grupuri a evidențiat că starea globală a pacienților din ambele grupe este semnificativ mai înaltă apreciată de către medic la pacienții precoce ($r = 0.43$, $p < 0.05$), ce poate fi explicat prin subaprecierea stării sale generale de către acești pacienți la debutul bolii. Compararea indicilor de activitate și PGA/PhGA a avut rezultate similare cu cele din literatură, arătând sensibilitate mai înaltă a indicelui SLAM decât SLEDAI-2K. Corelarea SLEDAI numai cu PhGA în ambele loturi este probabil din cauza prezenței compartimentelor subiective, așa ca fatigabilitate, cefalee, disfuncție cognitivă (depresie, psihoze) și artralgii în componența indicelui SLAM [7]. Altă explicație ar putea fi - aprecierea rectificată a simptomelor maladiei de către medic, încât pacienții tind să diminueze gravitatea stării lor de sănătate, nefiind adaptați la nouă lor stare.

Corelarea indicelui lezării organice în ambele grupe cu activitatea maladiei a evidențiat prezența corelației statistice semnificative cu PhGA în grupul pacienților cu lupus tardiv ($r = 0.429$, $p = 0.001$), în plus, corelarea puternică ($p < 0.001$) a indicelui SLICC/ACR între grupe explică apariția mai multor complicații ale maladiei peste timp (prezența mai multor leziuni în grupul pacienților cu LES tardiv).

Concluzii

A fost stabilit că, activitatea maladiei este mai înaltă la pacienții cu lupus precoce. A fost identificată corelația semnificativă a indicilor activității a maladiei (PGA, PhGA, SLEDAI, SLAM) în grupuri, notabil, că SLEDAI a corelat cu PhGA în ambele loturi. Pe durata evoluției bolii pacienții dezvoltă lezarea organică ireversibilă. Pacienții cu lupus au nevoie de acordarea gradului de dizabilitate din primii ani de boală din cauza activității ei, și mai târziu – apariției lezării organice ireversibile.

Bibliografie

1. Cervera R. *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients*. Medicine, 2003, 82(5), pp. 299-308.
2. Pons-Estel B.A. *The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics"*. Medicine, 2004, 83, pp. 1-17.
3. Urowitz M. *Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res, 2014, 6(9), pp. 1374-1379.
4. Alarco'n G. *Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups. XIX. Natural History of the Accrual of the American College of Rheumatology Criteria Prior to the Occurrence of Criteria Diagnosis*. Arthritis Care Res, 2004, 51(4), pp. 609-615.
5. Romero-Diaz J. *Measures of adult systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res, 2011, 63(11), pp. 37-46.
6. Santos M. J. *Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus* [in Portuguese]. Acta Reumatol Port, 2007, 32, pp. 153-161.
7. Fatemi A. *Sensitivity analyses of four systemic lupus erythematosus disease activity indices in predicting the treatment changes in consecutive visits: a longitudinal study*. Clinical Rheumatology, 2017. doi: 10.1007/s10067-017-3949-2.